

Mustapha Hablouj et Jean-François Robert*

Equipe de Chimie thérapeutique, UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques,
Place St Jacques, Université de Franche Comté,
25030 BESANCON Cedex, France

Joël Vebrel

Equipe de Chimie thérapeutique, UFR des Sciences et Techniques, La Bouloie,
Route de Gray, Université de Franche Comté,
25030 BESANCON Cedex, France
Reçu le 21 Octobre 1988

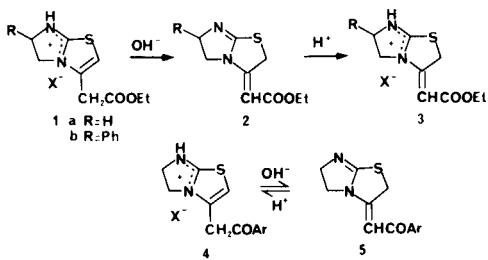
L'action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur deux imidazothiazoles possédant un carbonyle cétonique conduit à deux types de composés selon la quantité d'acétate de sodium mise en oeuvre. Un halohydrate de phénacyl-3 dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazole donne logiquement naissance à l'oxime correspondante, isolée sous forme de sel ou de base selon la quantité d'ions acétates introduite. De plus, il se produit systématiquement un réarrangement allylique par migration de la double liaison du cycle thiazole en une position juxtanucléaire. Le phénacylidène-3 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazole, en l'absence d'acétate de sodium, donne directement le sel de l'oxime réarrangée. Par contre, en présence d'acétate de sodium, on isole une hydroxylamine, caractérisée par le retour de la double liaison en 2,3 du cycle thiazole. Il est remarquable qu'il n'ait pas été possible de transformer cette hydroxylamine en oxime et vice-versa quelle que soit la nature du milieu réactionnel (acide ou basique). Ces différents composés ne présentent pas d'activité fongistatique contrairement aux cétones dont ils sont issus.

J. Heterocyclic Chem., **26**, 1105 (1989).

Introduction.

Plusieurs d'entre nous ont relaté des réarrangements allyliques survenant chez des dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazoles comportant en 3 un substituant $-\text{CH}_2\text{COR}$, R étant un reste alkoxy, phényle ou plus généralement aryle [1 à 4]. Ainsi les bromhydrates de (dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3)-acétate d'éthyle (**1a**) et de (phényl-6 dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3)-acétate d'éthyle (**1b**) conduisent, sous l'action d'une base, aux (tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolylidène-3)-acétates d'éthyle **2** [1,2]. En milieu acide on observe le maintien de la double liaison en position juxtanucléaire avec formation des sels **3** (Schéma 1).

Schéma 1



Les bromhydrates d'arylméthyl-3 dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazole (**4**) se réarrangent, également en milieu alcalin, en arylméthylidène-3 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazoles (**5**). Toutefois, après acidification on observe la migration de la double liaison à l'intérieur du

cycle thiazole avec retour à **4** [3,4].

La réduction de la fonction cétone des composés **4**, au moyen de borohydrure de sodium, provoque la disparition des réarrangements allyliques [4]. Nous nous sommes donc proposés de modifier la nature de la chaîne en 3, notamment en transformant le carbonyle en oxime, non seulement pour étudier le comportement des composés obtenus lors de l'action de bases ou d'acides, mais aussi afin de les soumettre à des essais fongistatiques étant donné l'existence de telles propriétés dans cette série hétérocyclique [4,5,6].

Pour réaliser l'oximation nous avons fait réagir le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium en quantités variables sur les composés **4** ou **5**. Il nous a semblé nécessaire, en effet, de moduler la quantité d'acétate de sodium afin de faire varier le pH du milieu réactionnel qui, précisément, est à l'origine des réarrangements allyliques.

Ainsi, trois traitements ont été retenus:

- Procédé I: action d'une quantité équimoléculaire de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium.

- Procédé II: action d'une quantité équimoléculaire de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'une quantité double d'acétate de sodium.

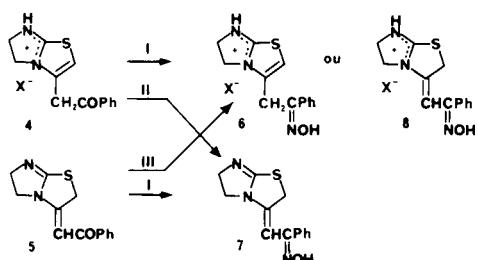
- Procédé III: action d'une quantité équimoléculaire de chlorhydrate d'hydroxylamine sans acétate de sodium.

En fait, dans la pratique, il y a lieu d'introduire dans le procédé I, non pas la quantité stoechiométrique d'ions

acétates, mais un léger excès, soit 1,1 équivalent. De même, nous avons engagé 2,2 équivalents dans le procédé II.

Compte tenu des résultats antérieurs obtenus dans cette série, nous nous attendions à former, soit le sel d'oxime **6** en utilisant le procédé I à partir de **4** ou le procédé III à partir de **5**, soit l'oxime **7** en employant le procédé II à partir de **4** ou le procédé I à partir de **5**, étant entendu que le sel de l'oxime peut toujours se présenter sous une forme réarrangée **8** (schéma 2).

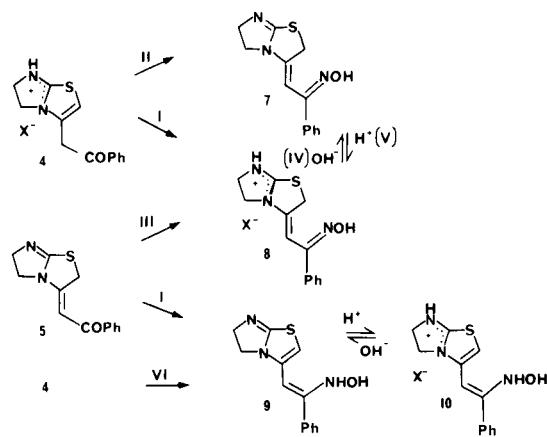
Schéma 2



Résultats.

Selon la méthode utilisée, quatre composés différents ont été isolés (schéma 3).

Schéma 3



- A partir de **4**, le procédé II conduit à **7**, en accord avec ce que nous attendions. L'excès d'acétate de sodium doit provoquer le réarrangement allylique avec libération de l'oxime sous forme de base. La spectrophotométrie infrarouge met clairement en évidence la fonction oxime (ν O-H à 3400 cm^{-1} , et ν C=N à 1610 cm^{-1}) et le réarrangement allylique (ν C=C conj. à 1630 cm^{-1}). En rmn protonique, l'existence d'un doublet à $4,60\text{ ppm}$ (2H) et d'un triplet à $5,90\text{ ppm}$ (1H) avec une faible constante de couplage de 2 Hz , confirme le réarrangement allylique [cf. 2,4].

- A partir de **4**, le procédé I donne directement **8** et non **6** comme attendu. L'acétate de sodium doit provoquer comme précédemment la migration de la double liaison, mais le milieu restant globalement acide, le produit est

isolé à l'état de sel. Les données spectrales (ir et rmn protonique) sont très voisines de celles de **7**.

- A partir de **5**, le procédé III conduit également au sel de l'oxime **8**. La double liaison initialement exocyclique dans le produit de départ (**5**) reste en cette position. Ce comportement est à rapprocher de celui des esters de type **2** qui conservent une double liaison conjuguée lorsque le milieu devient acide [1,2]. Il est par ailleurs possible de passer de **7** à **8** par action directe d'un hydracide halogéné (procédé V).

- Contre toute attente, le procédé I ne permet pas de passer de **5** à **7**. Le produit **5** donne naissance à un composé de même formule brute que **7** mais dont les propriétés spectrales sont nettement différentes. On note ainsi dans le composé obtenu l'absence de bande d'absorption à 1610 cm^{-1} (ν C=N) et à 1630 cm^{-1} (ν C=C conj. juxtanucléaire). En revanche, on remarque à 3300 cm^{-1} et 1600 cm^{-1} deux bandes que l'on peut attribuer respectivement à ν N-H et à ν C=C conj. intracyclique. La rmn protonique confirme l'absence d'une double liaison juxtanucléaire qui serait la conséquence d'un réarrangement allylique. Par contre, on note à $7,10\text{ ppm}$ et à $7,90\text{ ppm}$ deux doublets fins avec un couplage longue distance et à $6,30$ et $8,60\text{ ppm}$ deux singulets larges échangeables avec l'eau lourde. Ces données sont compatibles avec la structure **9** qui fait intervenir deux protons mobiles échangeables ainsi qu'un proton thiazolinique couplé en ^4J avec un proton éthylénique. On a confirmation de la structure de **9** en étudiant son spectre de masse. En dehors du pic moléculaire $m/e 259$, on observe aux fortes masses des ions $m/e 242$ et $m/e 241$, correspondants respectivement à la perte de HO^\cdot et d'eau. Ceci plaide en faveur d'une structure hydroxylamino plutôt que d'un groupement fonctionnel oxime.

L'ensemble des caractéristiques spectrales milite donc en faveur de la structure **9**. L'action d'un hydracide halogéné conduit au sel **10** (procédé V) qui libère à nouveau **9** sous l'action d'une base (procédé IV) sans que l'on observe de réarrangement allylique.

Discussion.

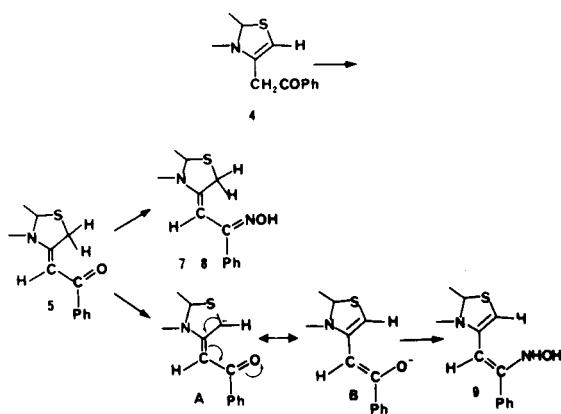
Nos hypothèses (cf. schéma 2) se sont confirmées pour la formation de l'oxime **7** à partir du composé **4** en utilisant le procédé II. Le milieu, nettement alcalin, a favorisé le réarrangement allylique. L'application du procédé I à ce même composé **4** n'a pas donné naissance au composé **6**, mais à **8**, qui n'est autre que le sel de l'oxime **7**. Dans ce cas, le milieu est acide puisque le chlorhydrate d'hydroxylamine et l'acétate de sodium sont introduits en quantité stoechiométrique dans une solution méthanolique contenant le bromhydrate de phényl-3 dihydro-5,6 imidazo-[2,1-*b*]thiazole (**4**). Il semble donc que le rôle des ions acétates soit prépondérant en provoquant la reconjugaison de **4** en **5** avant qu'intervienne l'oximation. La forma-

tion du composé **8**, directement à partir de **5**, sous l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine seul (procédé III) milite en faveur de cette hypothèse.

Le procédé II, appliqué au composé **5**, conduisant à l'hydroxylamine **9**, montre l'importance de l'acétate de sodium lorsque le réarrangement allylique a déjà eu lieu. Cet agent basique doit arracher un des protons en 2 du cycle thiazolidine, avec formation d'un carbanion **A** que l'on peut écrire sous une forme mésomère **B** de type énolate conjugué. Celui-ci, en présence d'hydroxylamine, donne naissance au composé **9** que l'on peut rapprocher d'une structure énamine conjuguée telle qu'on la rencontre notamment en série stéroïdique et dont on connaît la stabilité [7].

Un argument en faveur de ce mécanisme est apporté par l'expérience qui consiste à soumettre le composé **4** à l'action préalable d'un excès d'acétate de sodium (2 équivalents) avant d'introduire le chlorhydrate d'hydroxylamine (procédé VI). Dans ce cas, il se forme également l'hydroxylamine **9**, l'acétate de sodium provoquant, non seulement le réarrangement de **4** en **5**, mais aussi la formation de **A** (schéma 4).

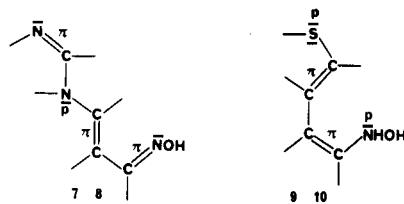
Schéma 4



Au cours de ces réactions il doit donc exister un intermédiaire commun qui n'est autre que le composé **5**. Celui-ci peut ensuite évoluer, soit directement vers **7** et **8**, soit vers **9** si le milieu est très nettement alcalin.

Dans le cas des composés **7** et **8**, on retrouve un système conjugué π p π , lui-même conjugué avec la liaison π de l'oxime, apportant ainsi une énergie de résonance assurant la stabilité de ces structures de façon analogue à ce que nous observons pour **2** et **3**. De ce fait, il ne se produit pas de réarrangement allylique en milieu acide avec retour de la double liaison à l'intérieur du cycle thiazole (schéma 5). On peut proposer une configuration transoïde au niveau de la double liaison juxtanucléaire et une conformation s-cis par analogie avec les composés de type **5** [3,4].

Schéma 5



Quant aux structures **9** et **10**, elles sont stabilisées par l'existence d'un autre système conjugué p π p, impliquant les doublets libres du soufre et de l'azote hydroxylaminique et le système diénique (schéma 5). On peut alors comprendre pourquoi il n'a pas été possible de transformer l'oxime en hydroxylamine et inversement, chaque composé possédant une énergie de résonance propre qui le stabilise.

Enfin, ces dérivés ne présentent pas de propriétés fongistatiques significatives vis-à-vis de *Graphium ulmi* et de *Microsporum canis*, souches particulièrement sensibles aux imidazothiazoles **4** et **5**. La faible solubilité et l'absence de substituants polaires peuvent être à l'origine de cette inactivité.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion instantanés sont déterminés au banc de Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres ir sont réalisés sur un spectrophotomètre Philips Unicam SP 1100 après compression en pastille de bromure de potassium. Les spectres rmn sont effectués sur un appareil Perkin Elmer R 24A (60 MHz); les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne.

Six procédés ont été utilisés.

Procédé I.

On ajoute successivement le chlorhydrate d'hydroxylamine (0,01 mole, 0,69 g) et l'acétate de sodium (0,011 mole, 0,90 g) à une solution de produit (0,01 mole) dans le méthanol (50 ml). On porte une heure à ébullition à reflux. Après refroidissement, le précipité obtenu est isolé par filtration, lavé à l'acétone et recristallisé de l'éthanol.

Procédé II.

On ajoute successivement le chlorhydrate d'hydroxylamine (0,01 mole, 0,69 g) et l'acétate de sodium (0,022 mole, 1,80 g) à une solution de produit (0,01 mole) dans le méthanol (50 ml). Après avoir porté une heure à ébullition à reflux, on termine le protocole comme il est indiqué dans le procédé I.

Procédé III.

On ajoute le chlorhydrate d'hydroxylamine (0,01 mole, 0,69 g) à une solution de produit (0,01 mole) dans le méthanol (50 ml). La suite des opérations est identique à celle décrite dans le procédé I.

Procédé IV.

A une suspension de halohydrate (0,01 mole) dans l'eau (50 ml) on ajoute goutte à goutte de l'ammoniaque diluée (10%) en agi-

tant, jusqu'à légère alcalinité (*pH* 8-9). On maintient l'agitation pendant une heure. Le précipité obtenu est isolé par filtration, lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et recristallisé de l'éthanol.

Procédé V.

A une suspension de produit (0,01 mole) dans l'eau (50 ml) on ajoute lentement une solution aqueuse (2 ml) d'acide bromhydrique (45%). On maintient l'agitation pendant une heure. Le précipité obtenu est isolé par filtration, lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et recristallisé de l'éthanol.

Procédé VI.

On ajoute de l'acétate de sodium (0,022 mole, 1,80 g) à une solution de produit (0,01 mole) dans le méthanol (50 ml) et on porte dix minutes à reflux. Après refroidissement, on introduit le chlorhydrate d'hydroxylamine (0,01 mole, 0,69 g) et on porte à ébullition à reflux pendant une heure. Après refroidissement, on poursuit le mode opératoire tel qu'il est décrit dans le procédé I. (Tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolylidène-3) acétophénone oxime (7).

Ce composé est obtenu à partir du composé 4 selon le procédé II avec un rendement de 55% et à partir du composé 8 selon le procédé IV avec un rendement de 85%, $F > 260^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3400 (O-H), 1630 (C=C), 1610 (C=N); rmn (DMSO-d₆ + acide trifluoroacétique): δ ppm 4,00 (multiplet AA'BB', 4 H imidazoliniques), 4,60 (doublet $^4J = 2 \text{ Hz}$, 2 H thiazolidiniques), 5,90 (triplet $^4J = 2 \text{ Hz}$, =CH-C-Ph), 5,90 (multiplet, 5 H phényliques).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃N₃OS: C, 60,23; H, 5,02; N, 16,21; O, 6,17; S, 12,35. Trouvé: C, 59,78; H, 4,88; N, 15,88; O, 6,48; S, 11,98.

Bromhydrate de (tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolylidène-3) acétophénone oxime (8, X = Br).

Ce composé est obtenu à partir de 4 selon le procédé I avec un rendement de 63% et à partir de 7 selon le procédé V avec un rendement de 82%, $F > 260^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3450 (O-H), 3100 (N-H), 1630 (C=C), 1610 (C=N); rmn (DMSO-d₆ + acide trifluoroacétique): δ ppm, 4,10 (multiplet AA'BB', 4 H imidazoliniques), 4,65 (doublet $^4J = 2 \text{ Hz}$, 2 H thiazolidiniques), 6,00 (triplet $^4J = 2 \text{ Hz}$, =CH-C-Ph), 7,80 (multiplet, 5 H phényliques).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃N₃OS,HBr: C, 45,88; H, 4,11; N, 12,35; O, 4,70; S, 9,41; Br, 23,53. Trouvé: C, 45,55; H, 4,09; N, 12,06; O, 5,09; S, 9,16; Br, 23,95.

Chlorhydrate de (tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolylidène-3) acétophénone oxime (8, X = Cl).

Ce composé a été obtenu à partir du composé 5 selon le procédé III avec un rendement de 60%, $F > 260^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3450 (O-H), 3100 (N-H), 1630 (C=C), 1610 (C=N); rmn (DMSO-d₆ + acide trifluoroacétique): δ ppm 4,10 (multiplet AA'BB', 4 H imidazoliniques), 4,65 (doublet $^4J = 2 \text{ Hz}$, 2 H thiazolidiniques), 6,00 (triplet $^4J = 2 \text{ Hz}$, =CH-C-Ph), 7,80 (multiplet, 5 H phényliques).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃N₃OS,HCl: C, 52,79; H, 4,73; N, 14,21; O, 5,41; S, 10,83; Cl, 12,01. Trouvé: C, 52,55; H, 4,67; N, 14,44; O, 5,81; S, 10,67; Cl, 11,80.

(Dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3)-2 phénol-1 vinyl hydroxylamine (9).

Ce composé a été obtenu à partir du composé 5 selon le

procédé I avec un rendement de 55%, à partir du composé 10 selon le procédé IV avec un rendement de 80% et à partir du composé 4 selon le procédé VI avec un rendement de 55%, $F = 240-242^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3450 (O-H), 3300 (N-H), 1600 (C=C); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 3,80 (multiplet AA'BB', 4 H imidazoliniques) 7,10 (doublet $^4J = 2 \text{ Hz}$, H₂ thiazolinique), 7,90 (doublet $^4J = 2 \text{ Hz}$, H vinylique), 7,50 (multiplet, 5 H phényliques), 6,30 (singulet large, NH), 8,60 (singulet, OH); spectre de masse: m/e 259, 242, 241, 188, 115, 102, 77.

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃N₃OS: C, 60,23; H, 5,02; N, 16,21; O, 6,17; S, 12,35. Trouvé: C, 59,80; H, 4,92; N, 15,86; O, 6,51; S, 11,88.

Bromhydrate de (dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3)-2 phénol-1 vinyl hydroxylamine (10).

Ce composé a été obtenu à partir de 9 selon le procédé V avec un rendement de 85%, $F = 254-256^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3470 (O-H), 3300 (N-H), 1600 (C=C); rmn (DMSO-d₆ + acide trifluoroacétique): δ ppm 4,20 (multiplet AA'BB', 4 H imidazoliniques), 7,35 (doublet $^4J = 2 \text{ Hz}$, H₂ thiazolinique), 7,40 (doublet $^4J = 2 \text{ Hz}$, H vinylique), 7,50 (multiplet, 5 H phényliques).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃N₃OS,HBr: C, 45,88; H, 4,11; N, 12,35; O, 4,70; S, 9,41; Br, 23,53. Trouvé: C, 45,63; H, 4,05; N, 12,10; O, 5,04; S, 9,16; Br, 23,87.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] J. F. Robert, J. J. Panouse et S. Combrisson, *Tetrahedron*, **31**, 725 (1975).
- [2] J. F. Robert et J. J. Panouse, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 343 (1982).
- [3] J. F. Robert, A. Xicluna et M. Hablouj, *Spectrochim. Acta*, **40A**, 715 (1984).
- [4] M. Hablouj, J. F. Robert, J. J. Panouse, J. Simeray et J. P. Chaumont, *Eur. J. Med. Chem.*, **21** (6), 499 (1986).
- [5] A. Ali et R. K. Saksema, *J. Indian Chem. Soc.*, **58**, 1117 (1981).
- [6] R. P. Gupta et H. K. Pujari, *Indian J. Chem.*, **16B**, 329 (1978).
- [7] vu dans "Chimie des Médicaments", de A. Lespagnol, édité par Entreprise Moderne d'Édition et Technique et Documentation, Paris, 1974, p 313.

English Summary.

The reaction of hydroxylamine hydrochloride with two imidazo-thiazoles, having a ketonic carbonyl group, leads to two types of compounds according to the quantity of the sodium acetate used. 3-Phenacyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole hydrochloride gives logically the corresponding oxime, isolated in salt form or as a base depending upon the quantity of sodium acetate added. Furthermore, a systematic allylic rearrangement was observed with migration of thiazole double bond to the adjacent nuclear position. 3-Phenacylidene-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazole gave directly, in the absence of sodium acetate, a rearranged oxime salt. On the other hand, in the presence of sodium acetate, we obtained a hydroxylamine which was characterized by a double bond in the 2,3-position of the thiazole ring. It is noteworthy that no transformation of the hydroxylamine into the oxime or vice-versa occurs whatever the pH of the solution. These different compounds have no fungistatic activity in contrast to the corresponding ketones.